

신경근질환의 정맥 내 면역글로불린 치료와 연관된 유해사례

건양대학교 의과대학 신경과학교실, 연세대학교 의과대학 신경과학교실*

나상준 · 최영철*

Adverse Events Associated with Intravenous Immunoglobulin Therapy in Neuromuscular Disorders

Sang-Jun Na, M.D. Young-Chul Choi, M.D.*

*Department of Neurology, Konyang University, College of Medicine
Department of Neurology*, Yonsei University, College of Medicine*

Background: Intravenous immunoglobulin (IVIg) has been administered for various immune-mediated neurological diseases such as autoimmune neuropathy, inflammatory myopathies, and other autoimmune neuromuscular disorders. The purpose of this study is to investigate side effects and complications of IVIg therapy in neuromuscular disorders.

Methods: We enrolled 29 patients (age 8~63 years) with IVIg therapy for various neurological diseases including Guillain-Barre syndrome, myasthenia gravis, dermatomyositis, polymyositis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, and multifocal motor neuropathy. IVIg therapy was used at a dose of 0.4 g/kg body weight/day for 5 consecutive days. **Results:** 10 patients (34%) had adverse events. There are adverse events in 16 courses (11%) among total 145 courses. The majority of patients presented with mild side effects, mostly asymptomatic laboratory changes. Rash or mild headache occurred in 3 patients. One patient showed a serious side effect of deep vein thrombosis. **Conclusions:** IVIg therapy is safe for a variety of immune-mediated neurological diseases in our study.

Key Words: Intravenous immunoglobulin therapy, Adverse event

서 론

정맥내면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIg)은 초기에 특발성 혈소판감소성자반증이나 카와사키증후군과 같은 자가면역 질환에 주로 사용되었다.¹⁻³ 이후로 그 영역이 확대되어 최근에는 자가면역성 신경계질환인 길랑-바레 증후군, 만성 염증성탈수초성말초신경병

증, 중증근무력증, 다발성 경화증등에 사용되고 있다.^{4,5} 현재까지 IVIg 치료효과가 확립된 신경근질환은 만성 염증성탈수초성말초신경병증,⁶ 길랑-바레 증후군,⁷ 다초점 운동신경병증,⁸ 중증근무력증,⁹ 람버트 이튼 증후군,¹⁰ 다발성 경화증,¹¹ 피부근염,¹² 봉입체 근염¹³ 및 stiff-person syndrome¹⁴ 등이다(Table 1).

IVIg의 작용 기전으로 Fc 수용체 매개 효과, 보체(complement)의 조절, 사이토카인 생성 조절, 초항원(superantigen)의 중화, 항인자형 항체(antiidiotypic antibody)에 의한 자기항체 중화, 면역글로불린의 대사 항진을 유도하거나 T 임파구의 기능과 항체의 인식 조절 등이 알려져 있다.¹⁵⁻¹⁷

IVIg 치료시 발생할 수 있는 부작용 중 근육통, 두통, 발열 또는 무증상 실험결과 변화(asymptomatic laboratory change)와 같은 경한 부작용은 11%에서 81%로 광범위하다고 알려져 있다.^{18,19} 반면 뇌졸중,²⁰ 신부전,²¹ 무

Address for correspondence;

Young-Chul Choi, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital,

Yonsei University College of Medicine,

146-92 Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3323 Fax: +82-2-3462-5904

E-mail: ycchoi@yumc.yonsei.ac.kr

* This work was supported by brain Korea 21 project for Medical Science Yonsei University and Dong Shin pharm. Co. LTD.

균성 뇌막염²² 또는 간염⁵ 등의 심각한 합병증은 드물게 보고되고 있다.

최근 우리나라에서도 다양한 신경과 질환에서 IVIg 치료를 시행하고 있으나 발생부작용 및 합병증에 대한 연구 보고가 전무한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 신경과 질환에서 고용량 정맥 내 면역글로불린 치료 시 발생할 수 있는 부작용 및 합병증을 알아보려고 하였다.

대상과 방법

2003년 1월부터 2005년 12월까지 건양대병원 신경과와 영동세브란스병원 신경과에 입원한 환자들 중 IVIg를 사용한 29명을 대상으로 하였으며 환자 차트를 리뷰하는 후향적 연구로 진행하였다. 대상환자는 IVIg 치료 효과가 확립되어진 길랑-바레 증후군, 만성 염증성탈수초성말초신경병증, 다초점운동신경병증, 중증근무력증, 램버트 이튼 증후군, 다발성 경화증, 피부근염, 봉입체 근염 및 stiff-person syndrome과 일부 보고되어진 다발성근염, 당뇨병성 근위축증 및 Bickerstaff 뇌간뇌염 등의 신경과적 질환에 국한 시켰다(Table 1). 면역글로불린 A 결핍증환자, 신장애가 있는 환자, 용혈성 빈혈환자, 면역 부전환자 및 면역력이 억제된 환자들은 연구에 포함 시키지 않았다. 치료에 사용된 IVIg 는 인간 면역글로불린(리브감마주, 동신제약)을 사용하였고 하루에 0.4g m/kg의 용량으로 정주하였고 정주속도는 시간당 2.5~5 gm으로 하였으며, 연속적으로 5일간 투여하였다. IVIg 치료 시작하기 전에 혈액검사, 일반화학검사, 소변검사 및 체온을 측정하였고 또한 매번 일련의 IVIg투여가 끝난 후 혈액검사, 일반화학검사, 소변검사 및 체온을 측정하였다. IVIg 치료 효과는 van Doorn PA등이 만성 염증성탈수초성말초신경병증에서의 IVIg치료 효과 평가에 사용했던 Modified Rankin score (MRS)를 이용하였다.⁶ 치료 전과 치료 후 2주까지의 MRS 등급을 비교하여 등급이 1이상 감소할 경우를 효과가 있는 것으로 평가 하였다. 부작용 및 합병증은 경한 경우와 심각한 경우, 두 가지로 나누었다.¹⁸ 생명에 위협이 없는 증상들과 무증상 실험결과 변화들은 경한 부작용에 포함 시켰고 생명에 위협을 주는 경우들을 심각한 부작용에 포함 시켰다.

결 과

본 연구에 포함된 환자는 전체 29명으로, 질환의 분포는 길랑-바레 증후군(15명), 중증 근무력증(5명), 피부근염(3명), 다발성근염(3명), 만성 염증성탈수초성말초신경병증(2명), 및 다초점운동신경병증(1명)이었다(Table 2). 환자의 평균 연령은 38.4세(범위:8~63세)였으며 남녀의 비율은 15:14로 거의 같았다. 29명의 환자가 IVIg 치료를

총 145 과정으로 받았으며 치료효과는 23명(79%)에서 증상의 개선이 보였다. 29명 중 10명(34%)에서 부작용이 관찰되었다(Table 3). 두통, 오한 및 발열은 IVIg 치료 직후 또는 주사 동안 각각 2명, 1명 및 1명이 발생하였다. 두드러기 및 손바닥 가려움증과 같은 피부반응은 1명의 환자에서 IVIg 정주 후 5일째 발생하여 증상이 2주 동안 지속되었으며 항히스타민제제를 1주 사용한 후 완전히 회복되었다. IVIg 치료에 의해 부작용이 발생한 10명 중 7명에서 무증상 실험결과 변화를 가진 경한 부작용이 관찰되었다. 당뇨(glucosuria) 및 적혈구침강속도 상승은 각각 1명, 7명에서 관찰되었으며 모두 주사 후 24시간 이내에 발생하였다. 혈액 내 호중구감소는 관찰되지 않았다.

전신에 근력 저하가 있었던 56세 중증근무력증 여자 환자에서 심부 정맥 혈전증이 IVIg 치료 3일째 발생하였다. 임상 양상, 초음파검사, 및 혈액검사에서 D-dimer 상승에 의해 심부 정맥 혈전증을 진단하였다. 환자에게서 초기에 헤파린으로 정맥 투여하였고 이후에 경구용 항혈소판제제를 사용하였다.

총 145 치료과정에서 부작용의 발생빈도는 16 과정으로 11%였고 이중 경한 부작용은 15 과정(10.3%)에서 발생하였으며 심각한 부작용은 1 과정(0.7%)에서 발생하였다.

고 찰

최근 보고들에 의하면 IVIg 치료는 효과적이고 안전한 절차로 알려져 있지만 부작용들의 빈도는 11%에서 81%로 그 범위가 다양하다. 본 연구에 사용된 IVIg는 액상으로 동결건조된 형태보다 더 편리하고 사용하기 쉬우며 부작용이 덜 발생한다. 심각한 부작용들은 환자들 중 단지 4.5%~16

Table 1. Indications for IVIg therapy in neuromuscular disorders according to the literatures

Randomised controlled studies
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy ⁶
Guillain-Barre syndrome ⁷
Multifocal motor neuropathy ⁸
Myasthenia gravis ⁹
Lambert-Eaton syndrome ¹⁰
Relapsing-remitting multiple sclerosis ¹¹
Dermatomyositis ¹²
Inclusion body myositis ¹³
Stiff-person syndrome ¹⁴
Case reports or open studies
Polymyositis ³⁶
Diabetic amyotrophy ³⁷
Bickerstaff's brainstem encephalitis ³⁸

Table 2. Clinical Data of the 29 patients

Patient No. (Sex/Age)	Diagnosis	IVIg (Total)	Outcome
1 (M/41)	GBS	2g	Improvement
2 (M/56)	GBS	2g	No improvement
3 (M/40)	GBS	2g	Improvement
4 (F/24)	GBS	2g	Improvement
5 (F/54)	GBS	2g	Improvement
6 (F/53)	GBS	2g	Improvement
7(M/47)	GBS	2g	Improvement
8 (F/25)	GBS	2g	Improvement
9 (M/52)	GBS	2g	Improvement
10 (M/34)	GBS	2g	Improvement
11 (F/63)	GBS	2g	Improvement
12 (F/33)	GBS	2g	Improvement
13 (M/44)	GBS	2g	Improvement
14 (M/52)	GBS	2g	No improvement
15 (F/32)	GBS	2g	Improvement
16 (M/36)	MG	2g	Improvement
17 (M/25)	MG	2g	Improvement
18 (F/56)	MG	2g	No improvement
19 (F/54)	MG	2g	No improvement
20 (F/32)	MG	2g	Improvement
21 (F/13)	DM	2g	Improvement
22 (F/8)	DM	2g	Improvement
23 (F/12)	DM	2g	Improvement
24 (M/28)	PM	2g	No improvement
25 (M/18)	PM	2g	Improvement
26 (F/22)	PM	2g	Improvement
27 (M/57)	CIDD	2g	Improvement
28 (M/62)	CIDP	2g	No improvement
29 (M/42)	MMN	2g	Improvement

GBS; Guillain-Barre syndrome, MG; Myasthenia gravis,
DM; Dermatomyositis, PM; Polymyositis, MMN; Multifocal motor neuropathy,
CIDP; Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Table 3. Side effects in 29 patients with IVIg therapy

Side effects	145 courses (%)	29 Patients (%)
Mild side effects		
Elevated blood sedimentation time	8 (5.6)	7 (24.1)
Neutropenia	0	0
Glucosuria	1 (0.7)	1 (3.4)
Headache	3 (2.1)	2 (6.8)
Chills	1 (0.7)	1 (3.4)
Fever	1 (0.7)	1 (3.4)
Skin reactions	1 (0.7)	1 (3.4)
Serious side effects	1 (0.7)	1 (3.4)
Deep vein thrombosis	0	0
Stroke	0	0
Renal failure	0	0
Aseptic meningitis	0	0
Hepatitis	0	0

%에서 나타난다고 알려져 있다.^{18,19} 본 연구에서는 경한 부작용과 심각한 부작용을 포함한 전체 부작용이 발생한 빈도는 34%였고 심각한 부작용이 발생한 빈도는 3.4%였다. 부작용들 중 무증상 실험결과 변화가 가장 흔하게 나타났다. 당뇨(glucosuria)는 혈당증가에 의해 나타나는 것으로 보여지며 혈당증가는 면역글로불린 제제 중 당을 포함한 안정제에 의한 것으로 생각되고 있다. 가성저나트륨혈증은 단백과잉혈증에 의해 생긴 실험적 인공물로서 설명되며²³ 본 연구에서는 관찰되지 않았다. 두통, 오한, 근육통, 가슴통증 및 발열은 IVIg 정주하는 동안 또는 정주 후에 나타나지만 대개 자발적으로 호전된다. 이러한 부작용들은 보통 급속한 정주 속도 때문이다.²⁴ 독감유사 증후군의 원인은 아직까지 잘 모르지만 면역글로불린 제제 안에 있는 무리면역글로불린분자(aggregated immunoglobulin molecules) 또는 다양한 안정제에 의한 보체의 활성화가 그 원인으로 제시되고 있다.²⁵ 두드러기, 손바닥 가려움증 및 사지 점출혈과 같은 피부 부작용은 IVIg 정주 후 2~5일에 발생하며 약 1개월에서 6개월까지 지속된다는 보고들이 있다.^{26,27} 가려움증과 근육통은 TNF- α 에 의해 나타날 것으로 생각되며 본 연구에서는 1명의 환자에서 이런 증상이 나타났으며 양성 과정을 보였다. 정상적으로 피부 부작용은 생명에 위협을 주지 않지만 상당한 불편함을 유발한다. IVIg와 스테로이드 복합요법이 피부 부작용을 예방할 수 있다고 알려져 있으나 아직은 논란이 많다.^{26,27} 피부 부작용 해결을 위해 IVIg의 일시적인 중단이나 용량 감소가 제안되고 있다.²⁷⁻²⁹ 두통은 IVIg 치료를 받은 환자의 5% 미만에서 보이지만 어떠한 연구에서는 48%까지 발생한다고^{30,31} 하며 가장 흔한 부작용으로 믿어진다.¹⁹ 심한 두통, 광선 공포증 또는 발열을 보이는 무균성 뇌막염의 빈도는 11%에서 관찰되며 이 경우 때때로 뇌척수액 검사에서 백혈구증가증, IgG 증가가 동반된다. 편두통을 가지고 있던 환자에서 IVIg 치료시 무균성 뇌막염의 빈도가 높다고²² 알려져 있지만 원인은 아직까지 모른다.³² 본 두통발생 빈도는 6.8%로 매우 흔하지는 않았다.

IVIg 치료 후 뇌졸중이 발생하는 경우가 있는데³¹ 이는 IVIg 치료를 받는 환자의 심혈관 또는 혈액학적 상태뿐만 아니라 IVIg 정주로 인한 혈액 점도의 상승과 혈액량 팽창 때문이다.³³ 본 연구에서는 부작용으로 뇌졸중이 관찰되지 않았다.

당 함량과 신부전과 관계가 있는데 IVIg 관련 신기능 이상의 90%는 자당(sucrose)을 포함한 조제물에 의한 것이다.³⁴ 본 연구에 사용된 IVIg는 10% 맥아당(maltose)을 포함하고 있었다.

나트륨함량이 높을수록 혈전성 및 색전성 합병증들이 나타날 확률이 높다.³⁵ 본 연구에 사용된 IVIg는 나트륨을 포함하고 있지 않았다.

IVIg 치료 후 심부정맥 혈전증이 발생할 수 있으며,³²

특히 환자의 움직임이 고정된 상태인 경우 혈전증의 고위험군이며 IVIg 치료가 혈액 점도를 높여 혈전성 사건들을 일으킬 가능성이 높아진다. 따라서 IVIg 치료시 심부 정맥 혈전증을 예방하기 위하여 저용량의 헤파린이 도움이 될 수 있다.

결론적으로 29명의 IVIg 치료를 받은 환자들 중 심각한 부작용이 발생한 경우는 1명으로 대부분의 경우 부작용이 없거나 경한 부작용들이 관찰되었다. 따라서 본 연구에서는 IVIg 치료가 다양한 면역 매개 신경과 질환들에 효과가 있으며 또한 안전하다는 것을 알 수 있었다.

REFERENCES

1. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-1231.
2. Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 1990;112:278-292.
3. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* ;326:107-116.
4. Wiles CM, Brown P, Chapel H, et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:440-448.
5. Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R. Side effects of high-dose intravenous immunoglobulins. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:385-393.
6. van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Meulstee J, Vermeulen M. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990;40:209-212.
7. Van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1123-1129.
8. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:248-252.
9. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-1810.
10. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47:678-683.
11. Sorensen PS. Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials. *Neurol Sci* 2003;24 Suppl 4:S227-230.
12. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial

- of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
13. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000;247:22-28.
14. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1870-1876.
15. Emmi L, Chiarini F. The role of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory disorders. *Neurol Sci* 2002;23:S1-S8.
16. Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:151-157.
17. Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology* 1998;51:S2-S8.
18. Brannagan TH 3rd, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-677.
19. Bertorini TE, Nance AM, Horner LH, Greene W, Gelfand MS, Jaster JH. Complications of intravenous gammaglobulin in neuromuscular and other diseases. *Muscle Nerve* 1996;19:388-391.
20. Silbert PL, Knezevic WV, Bridge DT. Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis. *Neurology* 1992;42:257-258.
21. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993;50:137-139.
22. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-262.
23. Lawn N, Wijdicks EF, Burritt MF. Intravenous immune globulin and pseudohyponatremia. *N Engl J Med* 1998;339:632.
24. Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R. Intravenous immunoglobulin treatment of neurological autoimmune diseases. *J Neurol Sci* 1998;153:203-214.
25. Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 1997;126:721-730.
26. Hamdalla HH, Hawkes CH, Spokes EG, Bamford JM, Goulding PJ. Intravenous immunoglobulin in the Guillain-Barre syndrome. May cause severe adverse skin reactions. *BMJ* 1996;313:1399-1400.
27. The Dutch Guillain-Barre Study Group. Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. The Dutch Guillain-Barre Study Group. *Ann Neurol* 1994;35:749-752.
28. Whittam LR, Hay RJ, Hughes RA. Eczematous reactions to human immune globulin. *Br J Dermatol* 1997;137:481-482.
29. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1273-1281.
30. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.
31. Steg RE, Lefkowitz DM. Cerebral infarction following intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. *Neurology* 1994;44:1180-1181.
32. Go RS, Call TG. Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: Case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complication. *Mayo Clin Proc* 2000;75:83-85.
33. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1997;349:225-230.
34. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy. *MMWR* 1999;48:1985-1998.
35. Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Saf* 1999;21:171-185.
36. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:467-474.
37. Fernandes Filho JA, Nathan BM, Palmert MR, Katirji B. Diabetic amyotrophy in an adolescent responsive to intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2005;32:818-820.
38. Fox RJ, Kasner SE, Galetta SL, Chalela JA. Treatment of Bickerstaff's brainstem encephalitis with immune globulin. *J Neurol Sci* ;178:88-90.